VISIT…

LANZAROTE
Caliente.com

Journal of Natural Products
Vol. 52, No. 6, pp. 1279-1283, Nov-Dec 1989

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES TABERNAEMONTANÉES AMÉRICAINES, VI[1]. ALCALOÏDES DES FEUILLES DE *TABERNAEMONTANA CITRIFOLIA*

J. ABAUL,*[,2] É. PHILOGÈNE, P. BOURGEOIS,*

Université des Antilles et de la Guyane, Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles, U.E.R. de Sciences exactes et naturelles, B.P. 592, 97167 Pointe à Pître Cedex, Guadeloupe

A. AHOND,* C. POUPAT,* et P. POTIER

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France

ABSTRACT.—From the leaves of *Tabernaemontana citrifolia*, 28 indolic alkaloids have been identified; 25 are monomeric and already known, but 3 are bisindolic compounds: a bis-12-(11-hydroxycoronaridinyl) already isolated from *Bonafousia siphilitica* (ex. *tetrastachya*), the 14,15-dehydrotetrastachyne [**1**], and the 14,15-dehydrotetrastachynine [**2**].

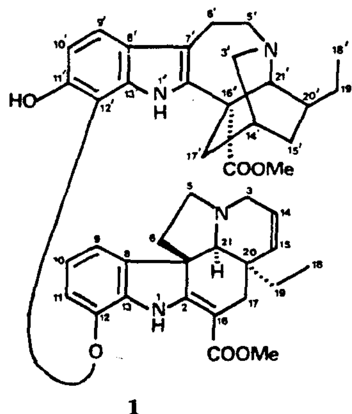
Si on se réfère à la classification de L. Allorge (1,2), le genre *Tabernaemontana*, sensu stricto, appartient à la sous-tribu des Tabernaemontaninae, essentiellement américaine, qui en compte six. Les quinze espèces de ce genre sont présentes principalement en Amérique Centrale, du sud du Mexique au Costa Rica, dans toute la Caraïbe, et aussi en Amérique du Sud, sur la côte Atlantique jusqu'au Vénézuéla et sur la côte Pacifique jusqu'à l'Équateur.

Six espèces seulement semblent avoir fait l'objet d'une étude chimique (3–16).

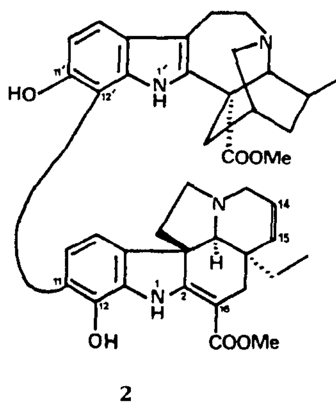
Les résultats décrits ici concernent les feuilles de *Tabernaemontana citrifolia* L. (Apocynacées) récolté à la Guadeloupe, espèce fréquemment citée comme plante médicinale (17) (nom vernaculaire "Bois-lait"). D'autres auteurs avaient étudié succinctement les feuilles de la même espèce récoltée à Cuba (3); les autres parties de la plante cubaine ont fait l'objet d'une étude plus approfondie (4).

Une étude préliminaire avait permis d'isoler et d'identifier un nouvel alcaloïde bisindolique, la déhydro-14,15 tétrastachyne [**1**] dont la structure a été décrite antérieurement (18).

Deux récoltes ont été successivement étudiées: extraites par l'éther selon la méthode classique (19). Elles ont fourni respectivement 5 g et 6,1 g d'alcaloïdes totaux (A.T.)



1



2

[1]Pour Partie V, voir Abaul *et al.* (18).

[2]Ces résultats font partie de la thèse de Doctorat ès-Sciences de J. Abaul soutenue le 8.04.1988 (Université Paris-Sud, Centre d'Orsay).

par kg de matériel végétal sec. Les fractionnements successifs et purifications ont permis d'isoler et de caractériser 28 alcaloïdes.

Vingt-cinq d'entre-eux sont des monomères indoliques connus, identifiés à partir de leur analyse spectrale et, quand cela a été possible, comparés à des échantillons de référence. Ils ont été regroupés dans le Tableau 1 classés par type, corynane, ibogane, et aspidospermane: à noter que les trois types sont représentés même si les deux premiers sont largement majoritaires. Seules seront données, en partie expérimentale, les données spectrales non publiées. Une étude préliminaire des racines nous a conduits à isoler 5 alcaloïdes monomères indoliques proches de ceux extraits des feuilles: akuammidine, coronaridine hydroxy-7 indolénine, heynéanine (19*S*), ibolutéine, et déméthoxyibolutéine.

TABLEAU 1. Alcaloïdes Isolés des Feuilles de *Tabernaemontana citrifolia*.

Type	Composé	Pourcentage (à partir des A.T.)
Corynane	sitsirikine	0,20%[+]
	isositsirikine (16*S*)	<0,10
	épi-16 isositsirikine	<0,10
	pleiocarpamine	0,51
	rhazinaline	<0,10
	apparicine[a,b]	<0,10
	vallésamine[b]	<0,10
	fluorocarpamine	0,15
	tubotaïwine	0,23
	akuammicine	<0,10
Ibogane	ibogamine[b]	<0,10
	ibogaïne	<0,10
	iboxygaïne (19*S*)[b]	<0,10
	coronaridine[a,b]	0,43
	hydroxy-10 coronaridine	<0,10
	hydroxy-11 coronaridine	<0,10
	voacangine[a,b]	3,84
	voacangine hydroxy-7 indolénine[b]	<0,10
	voacangarine (19*S*)[b]	<0,10
	voacangarine hydroxy-7 indolénine	<0,10
	pandoline (20*R*)	<0,10
	épi-20 pandoline	0,29
	pandine	0,24
Aspidospermane	conoflorine	0,10
	tabersonine[b]	<0,10

[a]Trouvés dans la plante cubaine par Iglesias et Rodriguez (3).
[b]Trouvés dans la plante cubaine par Kutney et Perez (4).

Trois des alcaloïdes isolés sont des composés bis-indoliques. La bis(hydroxy-11 coronaridinyl)-12, premier vrai dimère décrit puisque bis-indole symétrique, avait été isolée d'une autre Tabernaemontaninae, *Bonafousia siphilitica* (ex: *tetrastachya*) (20). La déhydro-14,15 tétrastachyne [**1**] fut trouvée, dans le même temps, dans deux Tabernaemontaninae, *T. citrifolia* et *Peschiera echinata*, et a déjà fait l'objet d'une note (18). La troisième molécule bis-indolique **2** présente, sur son sm, un pic moléculaire à $[M]^+$ 704, accompagné d'un pic de faible intensité à *m/z* 718 dû au phénomène connu de transméthylation intermoléculaire (21,22). Le spectre uv indique la présence d'un chromophore α-méthylène indoline avec des maximums d'absorption à 230, 295, et 346 nm; ce spectre demeure pratiquement inchangé en milieu acide alors qu'en milieu

alcalin son aspect change: maximums d'absorption à 245, 296, et 363 nm, ce qui ne peut s'interpréter que par la présence d'un ou plusieurs groupements phénoliques sur la molécule. Le spectre ir montre trois bandes à 1705, 1665, et 1600 cm^{-1}, traduisant la présence de deux esters, l'un saturé, l'autre conjugué à une double liaison. Sur le spectre de rmn ^{1}H on observe le doublement de certains signaux directement interprétables. Ainsi, aux deux méthyles de deux groupements éthyles correspondent deux fois deux triplets centrés à 0,56–0,7 ppm pour l'un, 0,85–0,86 ppm pour l'autre; aux deux méthyles de deux carboxyméthyles correspondent, de la même façon, deux "doubles" singulets à 3,61–3,71 et 3,74–3,75 ppm; de même, un double massif et un double singulet épais disparaissant après deutériation, attribuables aux deux N*H*, sont observés à 7,56–7,77 et 9,06–9,12 ppm. Deux protons éthyléniques résonnent sous forme d'un multiplet centré à 5,78 ppm et quatre protons aromatiques sous forme de deux multiplets centrés à 6,96 (3H) et 7,36 (1H) ppm.

Sur le spectre de rmn ^{13}C, un dédoublement des signaux a été également observé sur quelques signaux de carbones quaternaires; la valeur des déplacements chimiques des différents carbones, à l'exception de deux (124,7 et 133,1 ppm, méthines éthyléniques), nous a conduits à comparer l'alcaloïde **2** à la tétrastachynine isolée de *B. siphilitica* (23); celle-ci est une molécule bis-indolique comprenant une partie hydroxy-11′ ibogane et une partie hydroxy-12′ vincadifformine liée à la première par une jonction carbone-carbone C-11–C-12′. Pour **2**, on remarque des déplacements chimiques presqu'identiques des carbones de la partie ibogane; ceux des carbones de la partie vincadifformine présentent également une grande analogie, à l'exception des C-14 et C-15 devenus éthyléniques, des C-17 ($\Delta\delta = +1,3$ ppm), C-20 ($\Delta\delta = +3,2$ ppm), et C-21 ($\Delta\delta = -2,4$ ppm). Les variations observées sont identiques à celles qui avaient été remarquées en comparant tétrastachyne et déhydro-14,15 tétrastachyne (18), ce qui nous a amenés à conclure que l'alcaloïde **2** était la déhydro-14,15 tétrastachynine.

L'hydrogénation catalytique du composé a confirmé l'hypothèse puisqu'elle a conduit à un produit de masse $[M]^{+}$ 706 identique à la tétrastachynine naturelle (23).

Ce nouvel alcaloïde **2** avait fait l'objet d'une communication préliminaire (24). Récemment, Torrenegra *et coll.* (25) ont décrit, eux aussi, l'isolement et la caractérisation de la déhydro-14,15 tétrastachynine, des feuilles d'une autre Tabernaemontaninae, *Stemmadenia grandiflora*; cependant, on remarque quelques différences sensibles entre les pouvoirs rotatoires et certaines données spectrales des deux composés.

Plusieurs autres alcaloïdes bis-indoliques, de masses 720 et 732, ont également été isolés des feuilles de *T. citrifolia*; les faibles quantités disponibles n'ont pas permis d'atteindre leur complète identification.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

GÉNÉRALITÉS.—Les spectres rmn ^{1}H ont été enregistrés à 400 MHz sur appareil expérimental de l'Institut d'Electronique Fondamentale d'Orsay (26,27) ou sur appareil Bruker WM400 et le spectre rmn ^{13}C sur appareil Bruker WP200 à 50,32 MHz, avec le TMS comme référence interne. Les sm ont été exécutés sur Kratos MS50 à 70 eV sous une tension de 8 kV (smie).

MATÉRIEL VÉGÉTAL.—*T. citrifolia* peut se rencontrer soit sous forme d'arbuste d'environ 1,5 m de haut, soit sous forme d'arbre qui peut atteindre 8 m. C'est une espèce assez commune en Guadeloupe et en Martinique, que l'on trouve à une altitude se situant entre 0 et 700 m, en sol frais ou humide. Les feuilles, opposées, sont oblongues et pointues, à bord légèrement ondulé et d'aspect luisant; elles ont 12 à 15 cm de long et environ 5 cm de large. De l'aisselle des feuilles émergent de petites fleurs blanches qui fructifient sous forme de deux follicules divergents contenant une vingtaine de graines brunes. Un échantillon d'herbier a été déposé au Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris sous le n° C. Sastre et J. Fournet 2652.

EXTRACTION ET FRACTIONNEMENT.—Deux lots de feuilles ont été extraits selon une méthode déjà décrite (19). Le premier (7 kg) a fourni 35 g d'alcaloïdes totaux (5 g/kg), le second (10,5 kg) 64,4 g (6,1 g/kg). Le fractionnement a été réalisé par filtrations sur Sephadex LH 20 et chromatographies successives sur colonne de silice et la purification des alcaloïdes par chromatographie sur plaques épaisses de gel de silice.

Les sitsirikine, pandine, conoflorine, et la bis (hydroxy-11 coronaridinyl)-12 ont été comparés avec des échantillons de référence; les données spectrales de tous les alcaloïdes déjà décrits sont conformes aux résultats publiés.

Pandine.—Rmn ^{1}H ($CDCl_3$, δ) 8,74 (s, 1H, NH), 7,20 (d, *J* = 7 Hz, 1H, H-9), 7,13 (dd, *J* = 7 et 8 Hz, 1H, H-11), 6,92 (t, *J* = 7 Hz, 1H, H-10), 6,82 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-12), 3,76 (s, 1H, COO*Me*), 3,59 (s, 1H, H-21), 3,55 (s, 1H, H-3), 3,15 (dd, *J* = 12 et 8 Hz, 1H, H-5β), 2,86 (s, 1H, H-17), 2,65 (ddd, *J* = 12, 10, et 7 Hz, 1H, H-5α), 2,14 (ddd, *J* = 12, 10, et 8 Hz, 1H, H-6β), 1,95 (dd, *J* = 12 et 7 Hz, 1H, H-6α), 1,92 (m, 1H, H-19α), 1,75 (dt, *J* = 13 et 7 Hz, 1H, H-19β), 1,6 (dd, *J* = 13 et 5 Hz, 1H, H-15α), 1,52 (d, *J* = 5 Hz, 1H, H-14), 1,33 (d, *J* = 13 Hz, 1H, H-15β), 0,95 (t, *J* = 7 Hz, 1H, H-18β).

Déhydro-14,15 tétrastachynine [**2**].—Le composé **2** ($C_{42}H_{48}N_4O_6$): amorphe; rendement 2% des A.T.; coloration vert sale au CAS évoluant vers le jaune par chauffage; [α]D −151° (EtOH, *c* = 0,25), −124° ($CHCl_3$, *c* = 0,37) [lit. (25) α D −31° ($CHCl_3$)]; dc [θ] nm (Δε) (*c* = 0,23, MeOH) 222 (0), 244 (+8,11), 273 (+0,92), 291 (+3,98), 304 (0), 339 (−12,55), 395 (−0,23); uv λ max (EtOH) nm 230, 295, 346, (EtOH + HCl) nm 230, 295, 342, (EtOH + NaOH) nm 245, 296, 363; ir γ cm^{-1} ($CHCl_3$) 3450, 3325, 1705, 1665, 1600; smie *m/z* [M + 14] 718, $[M]^+$ 704, 673, 646, 597, 338, 296, 279, 167, 149, 135, 124, 107, 106, 92; rmn ^{1}H ($CDCl_3$, δ) 9,12 et 9,06 (2 × s ép., 1H, NH), 7,77 et 7,56 (2m, 1H, NH), 7,36 (m, 1H), 6,96 (m, 3H), 5,78 (m, 2H, H-14 et H-15), 3,75 et 3,74 (2s, 3H, COO*Me*), 3,71 et 3,61 (2s, 3H, COO*Me*), 0,86 et 0,85 (2t, 3H, *Me*CH_2), 0,70 et 0,56 (2t, 3H, *Me*CH_2); rmn ^{13}C ($CDCl_3$, δ) 175,1 (*C*OOMe′), 168,9 (*C*OOMe), 166,9 et 166,3 (C-2), 148,9 (C-11′), 139,0 (C-12), 139,0 (C-8), 135,1* (C-2′), 135,1* (C-13′), 133,9 et 133,1* (C-13), 133,1 (C-15), 124,7 (C-14), 123,3 (C-8′), 121,9 et 121,3 (C-11), 121,9 (C-10), 118,9 (C-9′), 114,2 (C-9), 110,6 (C-7′), 110,3 (C-10′), 106,9 et 106,4 (C-12′), 92,2 (C-16), 70,0 (C-21), 57,2 (C-21′), 56,3 (C-7), 54,7 (C-16′), 53,35 (C-5′), 52,5 (COO*Me*′), 51,8† (C-3′), 51,1† (C-3), 51,1 (COO*Me*), 50,2 (C-5), 44,25 (C-6), 41,0 (C-20), 38,9 (C-20′), 36,2 (C-17′), 31,7 (C-15′), 29,0 (C-19), 27,2 (C-14′ et C-19′), 26,6 (C-17), 21,8 (C-6′), 11,6 (C-18′), 7,5 (C-18). (* et † indiquent les valeurs interchangeables.)

Hydrogénation de **2**.—A 20 mg de déhydro-14,15 tétrastachynine [**2**] dissous dans 5 ml de MeOH on ajoute 5 mg de PtO_2. L'hydrogénation est maintenue pendant 24 h. Après filtration du catalyseur et distillation du solvant on obtient 8 mg d'un produit de masse $[M]^+$ 706, identique à la tétrastachynine naturelle (23).

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Dr. G. Massiot (Faculté de Pharmacie, Reims) pour la fourniture d'un échantillon de pandine et le Professeur H. Achenbach de nous avoir informés de sa découverte de déhydrotétrastachynine dans les feuilles de *S. grandiflora* (après que nous lui ayons fourni les données spectrales de la tétrastachynine). Nous remercions également le Dr. S.K. Kan (Institut d'Électronique Fondamentale d'Orsay, Université Paris-Sud) qui nous a permis d'accéder au spectromètre expérimental de RMN à haut champ (26,27).

BIBLIOGRAPHIE

1. L. Allorge, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Université de Poitiers, 1983.
2. L. Allorge, *Mem. Mus. Nat. Hist. Nat., Ser. B: Bot.*, **30** (1985).
3. R. Iglesias et M. Rodriguez, *Rev. CENIC, Cienc. Fis.*, **10**, 351 (1979).
4. J.P. Kutney et I. Perez, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 2242 (1982).
5. A. Ciccio et F. Jose, *Rev. Latinoam. Quim.*, **10**, 134 (1979).
6. J.F. Ciccio et P. Hoet, *Rev. Latinoam. Quim.*, **12**, 88 (1981).
7. H. Achenbach, *Tetrahedron Lett.*, 5027 (1966).
8. H. Achenbach, *Tetrahedron Lett.*, 1793 (1967).
9. H. Achenbach, *Z. Naturforsch.*, **22B**, 955 (1967).
10. M. Gorman, W. Neuss, N.J. Cone, et J.A. Deyrup, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1142 (1960).
11. M.P. Cava et S.K. Mowdood, *Chem. Ind. (London)*, 2064 (1964).
12. I. Perez et P. Sierra, *Rev. Latinoam. Quim.*, **11**, 132 (1980).
13. I. Perez et P. Sierra, *Rev. Latinoam. Quim.*, **14**, 31 (1983).
14. M. Fajardo, I. Perez, et P. Sierra, *Rev. Cubana Farm.*, **18**, 63 (1984).
15. I. Perez, *Rev. Cubana Farm.*, **18**, 340 (1984).
16. I. Perez et P. Sierra, *Rev. Latinoam. Quim.*, **16**, 73 (1985).
17. H.H. Hirschhorn, *J. Ethnopharmacol.*, **4**, 129 (1981).
18. J. Abaul, P. Bourgeois, E. Philogène, M. Damak, A. Ahond, C. Poupat, et P. Potier, *C.R. Acad. Sci., Ser. 2*, **298**, 627 (1984).

19. M. Damak, A. Ahond, et P. Potier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 490 (1980).
20. M. Damak, C. Poupat, et A. Ahond, *Tetrahedron Lett.*, 3531 (1976).
21. G. Büchi, R.E. Manning et S.A. Monti, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1893 (1963).
22. D.W. Thomas et K.B. Biemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5447 (1965).
23. M. Damak, A. Ahond et P. Potier, *Bull Soc. Chim. France*, II, 213 (1981).
24. J. Abaul, P. Bourgeois, E. Philogène, A. Ahond, C. Poupat et P. Potier, XXe Congrès International dès Médecins de langue française de l'hémisphère américain, Pointe à Pître (Guadeloupe), 15–19 avril 1986.
25. R. Torrenegra, J.A. Pedrozo P., H. Achenbach, et P. Bauereiβ, *Phytochemistry*, **27**, 1843 (1988).
26. P. Gonord, S.K. Kan et M.J. Sauzade, *J. Magn. Reson.*, **24**, 457 (1976).
27. S.K. Kan, P. Gonord, M. Fan, M. Sauzade, et J. Courtieu, *Rev. Sci. Instrum.*, **49**, 785 (1978).

Received 14 June 1989